

シナプス・ニューロン機能劣化度計測法 DIMENSION

認知症の早期発見と治療効果の簡易モニター法

武者利光

株式会社脳機能研究所

Easy Detection Method of

Toshimitsu MUSHA

Brain Functions Lab., Inc.

1. 脳内ニューロン機能低下に伴う脳波のゆらぎ

脳内のニューロンが活動(脱分極)すると、各ニューロンから微弱な電流が脳組織中に流れ出し、頭皮上に電位分布を発生する。この電位の時間的・空間的な変動は、脳内のニューロン活動についての情報を豊富に含んでいるので、適当な信号解析によって、ニューロン活動についての情報を

ザイク的に機能低下を来たしているので、頭皮上電位分布は滑らかさを失い、いくつかのループに分かれて乱れている。この乱れを定量化することが出来れば、ニューロンの機能低下を定量化することが出来る。また、この乱れ方は時間的に激しく変動しており、瞬間的には正常者と同じようになったかと思うと、次の瞬間には乱れてくる。

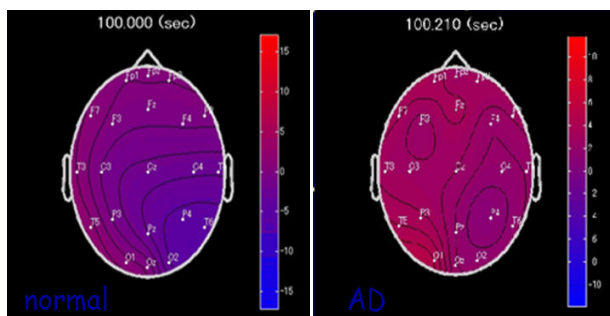


図1 正常者(左)とAD患者(右)の頭皮上の電位分布の違いが得ることが出来る。図1は正常者(左図 MMSE = 26)とアルツハイマー症(AD)患者(右図 MMSE = 22)の α 波成分についての瞬間的な電位分布を示したものである。正常者では大脳皮質面内のニューロン活動が一様なので、頭皮上の電位分布は外に向かって凸で滑らかになっているが、AD患者では、ニューロン活動が皮質面でモ

2. 頭皮上電位分布の「滑らかさ」を数値で表現

正常被験者の頭皮上電位分布は、脳内に数学的に仮定した一つの電流源のつくる電位によく近似することが出来るので、この電位分布を基準にして「なめらかさ」を定義した。このように定義された「滑らかさ」は時間とともに変動するので、その平均値を D_α とし、その変動の標準偏差を D_σ とする。正常者では $D_\alpha \doteq 1$ 、 $D_\sigma \doteq 0$ であるが、AD の進行につれて、ニューロン機能が場所的にモザイク的に低下して D_α の減少とともに D_σ は増加する。この様子を図2に示す。この図は国立精神神経センター武蔵病院との共同研究により、25名の very mild AD (71.9 ± 10.2 歳; MMSE = 26 ± 1.8)、33名の moderately severe AD

(72.9 ± 7.5 歳; MMSE = 15.3 ± 6.4)、および control (71.7 ± 8.3 歳; MMSE = 28.5 ± 1.6)について得られたものである¹⁾²⁾。脳波記録は国際 10-20 法によって定められた 21 点に設置した電極により、安静閉眼状態で 5 分間記録する。記録した電位情報はインターネットで解析センターへ送られ、結果は直ち

である。この方法でモニターしながら、各種のリハビリ療法を継続するのが適当であろう。DIMENSION は非常に感度が高く、時間分解能がよいので、認知症に対するいろいろな療法の効果測定を簡易に行うことができる。以下にその例を示す。

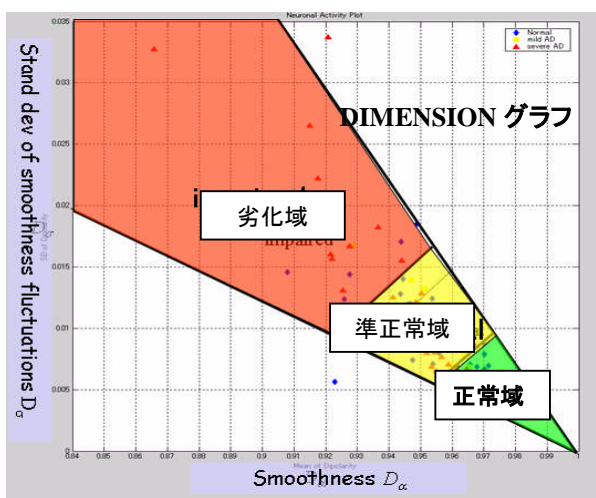


図 2 AD が進行すると、頭皮上電位分布の滑らかさの平均値 D_α は減少し、その平均値の周りのゆらぎの標準偏差 D_σ は増加する。国立精神神経センター武蔵病院との共同研究にダウンロードされ図形的に表示される。解析結果は扇方の領域内に分布しており、この図に示したように「正常域」には正常者の 90% が属しており、「劣化域」には moderately sever AD 患者の 90% が属している。「準正常域」では、正常と AD が混在しているが数ヶ月後に再検査をして、劣化域に向かって変化していれば「要注意」である。この計測法の D_α 値の再現性は ± 0.005 程度である。

2. 治療効果のモニター

この方法を DIMENSION (Diagnosis Method of Neuronal Dysfunction) と名づけた。この方法は、イ) 安価である、ロ) 放射線被曝がない、ハ) 感度が高い、ニ) 信頼度が高い、ホ) 操作が簡単である、という特徴を持っているので、認知症の早期検出法や、認知症予防のためのスクリーニングに用いることができるであろう。スクリーニングの基準は、正常域にあれば 1 年後再検査、準正常域にあれば 3~6 カ月後に再検査、劣化域にあれば要治療

2. 1 臨床美術(美術療法)



臨床美術(美術療法 Art Therapy, AT)は株式会社造形美術研究所の金子健二氏によって開発されたもので、造形美術活動を通じて脳機能の活性化を行うものである。その効果を DIMENSION で確認した。2 時間の臨床美術の前後での脳機能の変化を DIMENSION グラフに示したのが図 3 である。○は認知症と診断された患者、●は正常とみなされていた被験者に関するものである。楽しみながら頭と手足を使い、作品をセラピストにほめてもらえる

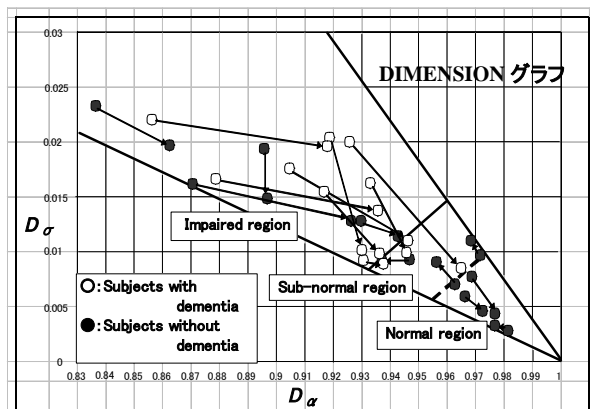


図 3: 2 時間の芸術療法の前後での脳機能活性化度の変化ことを期待しながら行う作業がこのような結果をも

たらずものと考えられる。2 時間の作業で、この図の矢印で示される改善効果が観測されるが、これに続く一週間を自宅で過ごしてから再び DIMENSION 解析をすると、脳機能は、この間にある程度低下していることがわかった。再び芸術療法を行うと、活性化がおこる。このような改善・劣化を繰り返しながら、半年もこの療法を継続すると、準正常域近くまで改善されることが明らかになった。

3. 2 ロボット療法



DIMENSION のような方法で高齢者の認知症予防のためのスクリーニングを行うと、かなり多数の「要治療者」が発見されることが予想される。そのときの対策として、なるべく少ないセラピストで多数の患者を扱い得るような療法が求められるであろう。芸術療法以外に、音楽療法、学習療法、動物療法などさまざまな療法が試みられている。その中でも動物療法は動物と遊ぶことが療法の核心なので、この動物の役割をペット・ロボットで代行することは出来ないかと考えた。ペット・ロボットであれば、病気、糞尿処理の必要もないし、動物が死亡したときの患者に与えるショックの心配はない。そこで、産総研の柴田崇徳氏らが開発したペット・ロボットであるパロを用い、木村クリニックの木村伸医師の協力を得て RT の効果測定を行った³⁾。木村クリニックではルーティン的に認知症患者に対して芸術療法を行っているので、芸術療法を始める前に、患者にロボット遊びを行ってもらった。約 20

分のロボット遊びに続いて芸術療法を 2 時間行い、Robot Therapy (RT)の前後と芸術療法(RT)の直後

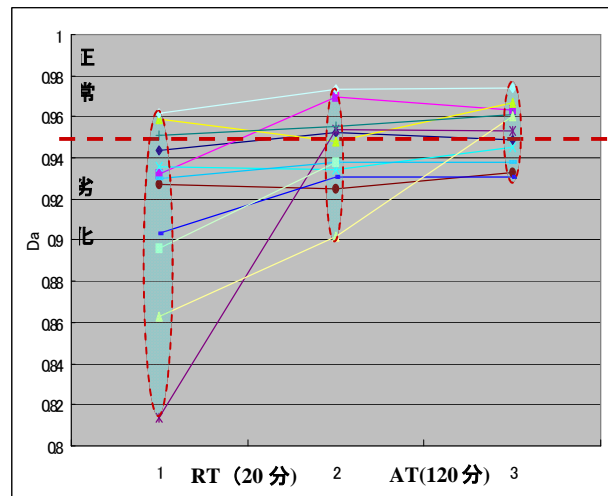


図 4 RT に続いて AT を行ったときの活性化効果

に DIMENSION 解析を行った。その結果を図 4 に示した。ロボットと遊ぶことに興味を示さない患者には RT は効果がないので、効果が確認された 12 名の患者についての結果をまとめた。縦軸は D_{α} の値である。RT は 20 分、AT は 2 時間行った。一部の患者はこれら 2 つの療法で効果が相加的になっているが他の患者では、20 分間のロボット遊びが 2 時間の AT と同等の効果を示している。これらの一時的な脳機能の活性化効果の持続性については現在実験的な確認を行っている。

4. 多チャンネル脳波記録の簡易化

左の写真に示すように、脳波を記録するには、指定された位置に電極をペーストを用いて取り付けなければならない。取り付けに時間がかかる(15~30分)のと、脳波記録によりペーストが毛髪を汚するのが臨床応用に際して好ましくない。そこで、ペーストを用いない電極の開発と、それを指定位置に取り付けた「電極ヘルメット」の開発を行ってきたが、最近になって試作に成功した。特殊な電極の先端に生理的食塩水を主成分とする液をしみ込ませた物質を取り付けたもので、正常な皮膚に対しては、ヘルメットを装着してから 2 分程度で記録が開始できる。したがって、被験者が拘束される時間は 10 分以内で済む。



記録された電位データは、インターネット回線を経由して解析センターに送れば、直ちにDIMENSIONグラフに過去の履歴を含めた結果が送りかえされる。その結果を見て医師が診断を行う。

5. 脳波解析による識別診断の可能性

すでに述べたように、ニューロン機能低下に伴い、ニューロンの脱分極が不安定になることを発見したので、頭皮上の21電極で記録した脳波信号についての「ゆらぎ情報処理」から、ニューロン機能

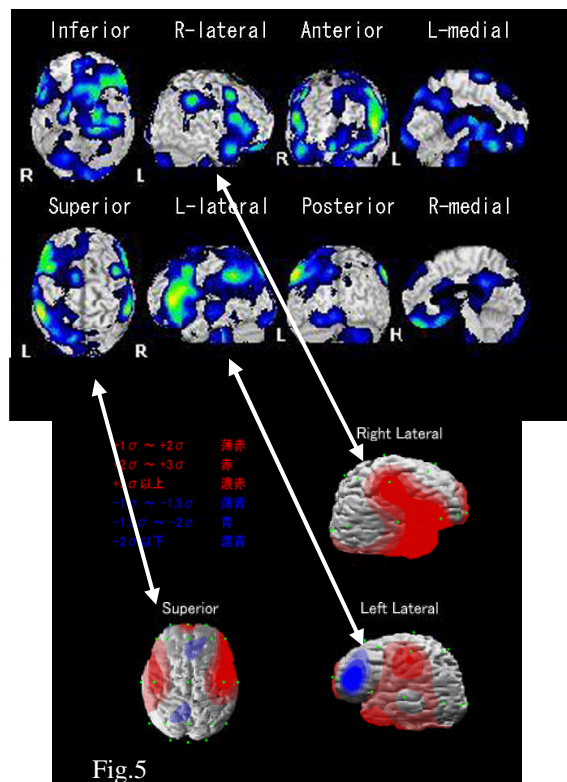


Fig.5

低下を標準脳の表面に表示する技術を開発し、L-DIMENSION (Local DIMENSION)と名づけた^{4,5}。図5は、あるAD患者についてのSPECTによって得られた脳血流の局所的な低下マップ(上図)とL-DIMENSIONによって得られた局所的なニューロン機能低下部位(下図)を比較したものである。赤い領域は正常者に比べてニューロン活動がより不安定(hyper-active)であることを、青い領域はより不活発(hypo-active)になっている部分を示している。

あわりに

頭皮上電位分布のダイナミクスは脳内のシナプス・ニューロン活動についての豊富な情報を持っていることに注目すべきである。さらに脳活動についてのいろいろな情報抽出を行える可能性を秘めていることを指摘しておきたい。

¹) T. Musha, T/ Asada, F. Yamashita, T. Kinoshita, Z. Chen, H. Matsuda, M. Uno, W. R. Shankle, A new EEG method for estimating cortical Neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease, Clinical Neurophysiol. 113 (2002) 1052-1058.

²) 「見て診て学ぶ痴呆症の画像診断」松田博史、朝田隆編集、Ⅲ3「ニューロン活動と脳波」301-308 (2004)

³) T.Musha, S.Kimura, K.Wada, T.Shibata, "Efficacy of Robot Therapy Evaluated by DIMENSION, 5th Int. Conf. on Gerontechnology, Nagoya, May 2005.

⁴) T. Musha, T. Kurachi, N. Suzuki and Y. Kosugi, "Z-score Pattern Matching Diagnosis of AD, Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia, Washington, DC, 2005.

⁵) T.Musha, "Localization of impaired cortical neurons by EEG power fluctuation analysis", International Congress Series volume 1270, Frontiers in Human Brain Topography, Proc. of ISBET 2004, Urayasu, Japan 11-14 April ed. By M.Nakagawa, K.Hirata, Y.Koga and K.Nagata, 20-25(Aug., 2004).